

審査報告書

平成 24 年 4 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販 売 名〕	タイロゲン筋注用 0.9 mg
〔一 般 名〕	ヒトチロトロピン アルファ（遺伝子組換え）
〔申 請 者 名〕	佐藤製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 9 月 16 日
〔剤形・含量〕	1 バイアル中、ヒトチロトロピン アルファ（遺伝子組換え）を 1.1 mg 含有する 凍結乾燥製剤
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（4）新効能医薬品
〔特 記 事 項〕	希少疾病用医薬品（平成 8 年 4 月 1 日付薬発第 359 号 厚生省薬務局長通知）
〔審査担当部〕	新薬審査第二部

審査結果

平成 24 年 4 月 9 日

[販 売 名] タイロゲン筋注用 0.9 mg
[一 般 名] ヒトチロトロピン アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 佐藤製薬株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 9 月 16 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、タイロゲン筋注用 0.9 mg の分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーションの補助に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、製造販売後調査において、アブレーションの奏功率及び長期フォローアップの結果等を収集する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本剤については、下記の既承認時承認条件を継続して付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された患者における、放射性ヨウ素シンチグラフィと血清サイログロブリン（Tg）試験の併用又は Tg 試験単独による診断の補助。

分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーションの補助。

（下線部追加）

[用法・用量] 本品 1 バイアルに日局注射用水 1.2 mL を加えて溶解し、その 1 mL（ヒトチロトロピン アルファ（遺伝子組換え）として 0.9 mg）を臀部筋肉内に 24 時間間隔で 2 回投与する。

[承認条件] 本剤は希少疾病用医薬品であり、国内臨床試験における症例数が極めて少ないことから、製造販売後、一定症例数に係るデータが集積される間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 24 年 3 月 7 日

I. 申請品目

[販 売 名]	タイロゲン筋注用 0.9 mg
[一 般 名]	ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	佐藤製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 9 月 16 日
[剤形・含量]	1 バイアル中、ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え) を 1.1 mg 含有する凍結乾燥製剤
[申請時効能・効果]	分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された患者における、放射性ヨウ素シンチグラフィと血清サイログロブリン (Tg) 試験の併用又は Tg 試験単独による診断の補助。 <u>分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーション (甲状腺機能廃絶) を受ける際の補助。</u> (下線部追加)
[用法・用量]	本品 1 バイアルに日局注射用水 1.2 mL を加えて溶解し、その 1 mL (ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え) として 0.9 mg) を臀部筋肉内に 24 時間間隔で 2 回投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

タイロゲン筋注用 0.9 mg (以下、「本剤」) は、Genzyme Corporation (米国) により開発された遺伝子組換え型ヒト甲状腺刺激ホルモン (ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え)、recombinant human thyroid stimulating hormone、以下、「rhTSH」) で、ヒト甲状腺刺激ホルモン (以下、「TSH」) -cDNA を発現させた CHO 細胞で産生される糖蛋白質である。甲状腺癌の治療で甲状腺全摘術又は準全摘手術がなされた患者には、診断量又は治療量の ^{131}I を投与し、甲状腺組織に ^{131}I を取り込ませて甲状腺癌再発の診断や甲状腺機能廃絶 (以下、「アブレーション」) を行うが、この際、投与された ^{131}I は TSH の刺激により術後残存甲状腺に取込まれる。現在本邦では、アブレーションに際し、術後に甲状腺ホルモンの補充及び TSH 抑制を目的として用いられている甲状腺ホルモン剤の投与を中断して内因性の TSH の血中濃度を上昇させることにより、 ^{131}I を取込ませる方法が採られているが、甲状腺ホルモン剤の投与を中断することにより耐寒性の低下、便秘、徐脈、心拍出量の低下、肺泡低換気、認知機能低下、抑うつ等の甲状腺機能低下症 (Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed.2008) が発現することや甲状腺ホルモン剤の投与を中断しても血中 TSH 濃度の上昇が期待できない患者もいることが問題となっている。

これに対し、本剤を投与することにより、甲状腺ホルモン剤の投与を中断せずに¹³¹Iを甲状腺組織に取込ませることや、内因性のTSHの血中濃度が十分に上昇しないことが予測される症例に、アブレーションの選択肢を提供することが可能となる。海外において、本剤は2011年11月30日現在、「分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された患者における、放射性ヨウ素シンチグラフィと血清サイログロブリン（Tg）試験の併用又はTg試験単独による診断の補助。」（以下、「診断の補助」）については74カ国、「分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーション（甲状腺機能廃絶）を受ける際の補助。」（以下、「アブレーションの補助」）については70カ国で承認されている。

本邦では、本剤は、佐藤製薬株式会社により開発され、1996年に「甲状腺癌による甲状腺摘出後の残存甲状腺の発見及び甲状腺転移癌における転移部位の特定を対象とする体内診断薬の補助並びに放射性ヨード治療におけるヨードの取り込みを促進させる放射性ヨード治療の前処置」を対象疾病として、希少疾病用医薬品の指定を受け、2008年10月に診断の補助の効能・効果で承認されている。

本剤の申請時効能・効果であるアブレーションの補助について、「第3回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（平成22年4月27日）において医療上の必要性が高いと評価され、更に「第8回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（平成23年6月29日）において、国内外で実施された診断の補助に関する臨床試験結果、海外で実施されたアブレーションの補助に関する臨床試験結果、国内使用実態調査の結果より、本邦における開発可能性等が検討された結果、日本人における本剤のアブレーションの補助における有効性は示唆されており、また、アブレーションの適応となり得る甲状腺全摘又は準全摘が施行された患者数自体が限られているため本邦における臨床試験の実施は困難であり、当該臨床試験を実施するとしても長期間を要すると想定されること、現時点では類薬は存在しないこと等も踏まえると、国内で新たにアブレーションの補助に関する臨床試験を実施せずに既存の情報を用いて申請し、早期に臨床現場に供することが適切であると判断された。今般、国内外で実施された臨床試験成績等に基づき、佐藤製薬株式会社により製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料

今回の申請に当たって、新たな試験は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

（i）薬理試験成績の概要

<提出された資料の概要>

（1）効力を裏付ける試験

今回の申請に当たって、新たな試験は提出されていない。

（2）副次的薬理試験

今回の申請に当たって、新たな試験は提出されていない。

（3）安全性薬理試験

今回の申請に当たって、新たな試験は提出されていない。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

今回の申請に当たって、新たな試験は提出されていない。

<審査の概略>

今回の申請に当たり、新たな試験は実施されておらず、診断の補助を効能・効果とした本剤の承認申請時に提出された、ウシ甲状腺を用いた cAMP 産生作用、マウス及びサルにおける甲状腺刺激作用、サルにおける放射性ヨウ素摂取促進作用が検討された試験の成績（添付資料 4.2.1.1.1～5）から本剤の薬理作用が説明された。機構は、申請時効能・効果であるアブレーションの補助と既承認効能・効果である診断の補助において期待される本剤の薬理作用は、いずれも甲状腺刺激によるヨウ素の取込みの促進であることから、提出された資料から本剤がアブレーションの補助に資する薬理作用を有することが示唆されているものとする。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に当たって、新たな試験は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

今回の申請に当たって、新たな試験は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

今回の申請に当たって、新たな試験は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験の概要

今回の申請に当たって、新たな試験は提出されていない。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に当たり、アブレーションの補助を目的とした臨床試験（海外パイロット試験 1 試験、海外パイロット試験のフォローアップ試験 1 試験）、及び診断の補助に関する承認申請時に提出された診断の補助を目的とした臨床試験（海外第 I/II 相試験 2 試験、海外第 III 相試験 2 試験及び国内第 III 相試験 1 試験）が評価資料として提出された。また、海外一般臨床試験 1 試験及び国内の使用実態調査結果が参考資料として提出された。

これらのうち、アブレーションの補助に関連した臨床試験及び調査の成績を以下に示す。

(1) 海外臨床試験

1) 海外でのアブレーション補助のパイロット試験（添付資料 5.3.5.1-4、THYR-008-00 試験、実施時期 20●●年●●月～20●●年●●月、評価資料）

分化型甲状腺乳頭癌又は濾胞癌と診断され、甲状腺全摘術又は準全摘術を受けてから2週間以内の18歳以上の患者を対象として、本剤投与後に¹³¹I投与による甲状腺機能廃絶療法（アブレーション）を施行した場合（以下、「本剤投与群」）と甲状腺機能低下症状状態で¹³¹I投与によるアブレーションを施行した場合（以下、「現行法群」）におけるアブレーションの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検の無作為化比較試験が海外5ヵ国9施設で実施された（計画被験者数：60例）。

主な選択基準は、分化型甲状腺乳頭癌又は濾胞癌で、TNM分類で「T2、N0 又は N1、及び M0」又は「T1、N1、及び M0」と新たに診断された患者、登録前2週間以内に甲状腺全摘術又は準全摘術を受けた患者、外科手術以外の甲状腺悪性腫瘍の治療を受けていない患者とされた。

本剤投与群では、無作為化後甲状腺ホルモン剤によるTSH抑制療法を開始し、4週間投与した後、血清TSH濃度が5 µIU/mL以下であった被験者に対してアブレーションの補助のため本剤が臀部筋肉内に24時間間隔で2回投与され、本剤の最終投与24時間後に治療量の¹³¹I（100 mCi/3.7GBq）が経口投与された。甲状腺ホルモン剤投与4週目時点の血清TSH濃度が5 µIU/mL超であった被験者には、さらに2週間甲状腺ホルモン剤を投与した後、血清TSH濃度が5 µIU/mL以下となれば、同様に本剤の投与及び治療量の¹³¹I投与が行われた。現行法群では無作為化後にTSH抑制療法のための甲状腺ホルモン剤の投与を行わず、4週間経過した時点で血清TSH濃度が25 µIU/mL以上であった被験者に対して治療量の¹³¹I（100 mCi/3.7 GBq）が経口投与された。4週目の時点で血清TSH濃度が25 µIU/mL未満であった被験者については、さらに1週間甲状腺ホルモン剤の投与を行わずに観察し、血清TSH濃度が25 µIU/mL以上となれば、同様に治療量の¹³¹I（100 mCi/3.7 GBq）が経口投与された。両群ともに、アブレーション後48時間、72～96時間及び96～168時間に全身及び頸部シンチグラフィが実施された。また、アブレーションを実施した8±1ヵ月後に、両群の被験者に診断の補助のため本剤0.9 mgを臀部筋肉内に24時間間隔で2回投与し、最終投与24時間後に¹³¹I（4 mCi/0.15 GBq）を経口投与し、¹³¹I投与の48時間後に全身及び頸部シンチグラフィが実施された。なお、有効性の主要評価項目におけるアブレーションの奏効又は非奏効の評価は、3名の独立した読影者が盲検下でシンチグラフィを読影し、読影結果を多数決で集計することにより実施することとされた。

試験に組み入れられた66例のうち、スクリーニング期に逸脱した3例（選択基準からの逸脱等）を除く63例（本剤投与群33例、現行法群30例）が無作為化され、Intent-to-Treat（以下、「ITT」）集団及び安全性の解析対象集団とされた。そのうち重大なプロトコル違反により除外された本剤投与群の1例、及び有害事象のため有効性の主要評価時期（アブレーションの8ヵ月後）より前に中止した現行法群の1例を除いた本剤投与群32例、現行法群29例がPer-Protocol（以下、「PP」）集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、有効性の主要評価項目とされたアブレーションの8±1ヵ月後の頸部シンチグラフィにおいて陰性（甲状腺床への取込みがない又は摂取率が0.1%未満）であった被験者の割合は、本剤投与群32/32例、現行法群28/28例といずれも100%であり、全例がアブレーション奏功と評価された¹。また、頸部シンチグラフィの読影結果の内訳について、甲状腺床への取込みがなかった被験者の割合及び甲状腺床への摂取率が0.1%未満であった被験者の割合は、それぞれ、本剤投与群で24/32例（75.0%）及び8/32例（25.0%）、現行法群で24/28例（85.7%）及び4/28例（14.3%）であった。

¹ PP集団における現行法群の1例は、3名の読影者のうち2名の読影者から評価不能と判断されたため、解析から除外された。

有効性の副次評価項目のうち、血清 Tg 値に基づくアブレーション奏効率²は、本剤投与群で 23/24 例 (96%)、現行法群で 18/21 例 (86%) であった。また、スクリーニング期、組み入れ 4 週間後及びアブレーション後 8±1 ヶ月における血清中 TSH 濃度(平均値±標準偏差)は、本剤投与群で 26.2±24.25、1.1±1.31 及び 3.3±16.68 mU/L、現行法群で 23.1±26.54、82.9±50.65 及び 0.2±0.34 mU/L であった。

安全性について、死亡例は認められなかった。治療期間（本剤投与群では本剤投与されてから、現行法群ではアブレーションが実施されてから、アブレーション実施後 8±1 ヶ月又は最終観察日までの期間）中に、有害事象は本剤投与群で 26 例 (78.8%)、現行法群で 22 例 (73.3%) に認められた。いずれかの群で 3 例以上の発現が見られた有害事象は、「疲労」（本剤投与群 15.2%、現行法群 16.7%。以下、同順）、「不眠症」（15.2%、13.3%）、「鼻炎」（15.2%、3.3%）、「悪心」（12.1%、16.7%）、「臨床検査異常」（6.1%、13.3%）、「不安」（12.1%、0%）、「咽頭炎」（12.1%、0%）、「錯感覚」（12.1%、3.3%）、「骨痛」（12.1%、13.3%）、「疼痛」（9.1%、10.0%）、「背部痛」（9.1%、3.3%）、「倦怠感」（9.1%、0%）、「咳嗽」（9.1%、3.3%）、「頭痛」（9.1%、3.3%）、「多汗」（9.1%、6.7%）、「尿路感染」（9.1%、0%）であった。重篤な有害事象は本剤投与群の 1 例に 1 件（肺炎）、現行法群の 2 例に 4 件（疾患進行 NOS 1 例、及び心筋梗塞・狭心症・冠動脈疾患 1 例）発現したが、本剤投与群の 1 件については本剤との因果関係は否定され、現行法群の 4 件については、いずれもアブレーションの 8±1 ヶ月後における ¹³¹I (4 mCi/0.15 GBq) 投与による全身及び頸部シンチグラフィの際の診断の補助としての本剤投与前に発現した事象、又は試験中止のため本剤を投与されなかった症例で発現した事象であった。「疾患進行 NOS」を来した 1 例は、肺転移であった症例であり、当該事象のために試験中止となった。治療前期間（本剤投与群では無作為化されてから本剤投与までの期間、現行法群では無作為化されてからアブレーション実施までの期間）において頻度の高かった有害事象は、本剤投与群で「無力症」3 例、「疲労」3 例、現行法群で「頭痛」3 例、「悪心」3 例であった。

2) 海外でのアブレーション補助のパイロット試験のフォローアップ試験（添付資料 5.3.5.1-5、THYR01605 試験、実施時期 20●●年●月～20●●年●月、評価資料）

THYR-008-00 試験を完了した被験者において、THYR-008-00 試験で行ったアブレーション後の、残存甲状腺の状態を評価することを目的とした非盲検非対照試験が海外 5 ヶ国 9 施設で実施された。

本試験はアブレーションの 3.4～4.4 年後に実施され、被験者は診断の補助を目的として本剤 0.9 mg を臀部筋肉内に 24 時間間隔で 2 回筋肉内投与され、最終投与 24 時間後に ¹³¹I (4 mCi/0.15GBq) が経口投与され、その 48 時間後に全身及び頸部シンチグラフィが実施された。

THYR-008-00 試験での PP 集団の 61 例のうち、同意が得られた 51 例（THYR-008-00 試験の本剤投与群 28 例、現行法群 23 例、以後、それぞれ「前本剤投与群」、「前現行法群」と記載）が本試験に組み入れられた。このうち 48 例に本剤が投与され、試験を完了した。48 例中 43 例が ¹³¹I を投与され、全身シンチグラフィを受けた。この 43 例中 6 例（前本剤投与群 3 例、前現行法群 3 例）は、残存甲状腺の完全な消失又は甲状腺外への転移の治療を目的として、THYR-008-00 試験から本試験開始までの間に ¹³¹I の追加投与を受けていた。なお、有効性の主要評価項目におけるアブレーションの奏効又は非奏効の評価

² アブレーションの 8±1 ヶ月後のシンチグラフィにおいて評価可能な画像が得られ、かつスクリーニング期に抗 Tg 抗体値が 50 U/mL 以下であった被験者のうち、アブレーションの 8±1 ヶ月後における本剤 2 回目投与の 72 時間後の血清 Tg 値が 2 ng/mL 未満であった被験者の割合。

は、3名の独立した読影者が盲検下でシンチグラフィを読影し、読影結果を多数決で集計することにより実施することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた頸部シンチグラフィが陰性（甲状腺床への取込みがない又は摂取率が0.1%未満）であった被験者の割合は、前本剤投与群25/25例（100%）、前現行法群18/18例（100%）であり、全例でアブレーションが奏功したと判断された。また、頸部シンチグラフィの読影結果の内訳について、甲状腺床への取込みがなかった被験者数の割合、及び甲状腺床への摂取率が0.1%未満であった被験者数の割合は、それぞれ、前本剤投与群で21/25例（84%）及び4/25例（16%）であり、前現行法群で17/18例（94%）及び1/18例（6%）であった。

その他の有効性（副次評価項目）の主な結果は以下のとおりであった。

本試験への参加に同意した51例における甲状腺癌の再発率について、甲状腺癌の再発が「明確な癌再発あり」、「癌再発の疑いあり」、「癌再発の根拠なし」及び「評価不可」の4区分で評価され、それぞれの区分の被験者の割合は、前本剤投与群で0/28例（0%）、1/28例（4%）、26/28例（93%）及び1/28例（4%）であり、前現行法群で0/23例（0%）、0/23例（0%）、22/23例（96%）及び1/23例（4%）であった。また、血清Tg値について、抗Tg抗体が30 units/mL以上存在する被験者を除外した場合の血清Tg値が2 ng/mL未満であった被験者の割合は、前本剤投与群で24/25例（96%）、前現行法群で19/20例（95%）であり、抗Tg抗体が5 units/mL以上存在する被験者を除外した場合の、血清Tg値が2 ng/mL未満であった被験者の割合は前本剤投与群で19/20例（95%）、前現行法群で16/17例（94%）であった。

安全性について、死亡もしくは重篤な有害事象は発現せず、また有害事象による試験中止例もなかった。本剤投与後に発現した有害事象は、前本剤投与群で6例（21.4%）、前現行法群で2例（8.7%）であった。「悪心」と「浮動性めまい」は、前本剤投与群と前現行法群それぞれに1例ずつ発現した。その他の有害事象は、前本剤投与群に「嘔吐」、「筋痙縮」、「注意力障害」、「頭痛」、「失神」、「不眠症」、「精巣腫脹」、「副鼻腔うっ血」、「水疱」、「内出血発生の増加傾向」各1例、並びに前現行法群で「下痢」、「無力症」各1例であった。このうち3例3件に認められた「嘔吐」、「失神」、「下痢」が中等度と判定され、重度の有害事象はみられなかった。

（2）国内調査

1) 使用実態調査（添付資料 5.3.5.2-1、実施時期 20●●年●月～20●●年●月、参考資料）

本剤の製造販売後における治療補助での使用実態、患者背景並びに安全性及び有効性に関する成績が、本剤の既承認効能・効果（診断の補助）について実施されている使用成績調査（全例調査）で収集された情報から後ろ向きに抽出された。

20●●年●月●日から20●●年●月●日までに分化型甲状腺癌で甲状腺全摘術又は準全摘術を施行された患者の甲状腺癌の治療において、13.5 mCi以上の高線量の¹³¹Iの取込みのために本剤を投与されたすべての患者が対象とされた。調査対象施設は本剤の使用成績調査が実施されている全ての施設（72施設）であった。

使用成績調査に登録された860症例のうち、高線量の¹³¹Iを甲状腺組織に取り込ませる目的で、3施設の24例に本剤が使用された。この24例で安全性が検討され、そのうち、残存甲状腺破壊療法歴のある3例を除外した21例で有効性が検討された。

有効性について、主要評価項目とされた本剤を用いた高線量の¹³¹Iの甲状腺組織への取込みの有無は、取込みありが20/21例（95.2%）、取込みなしが1/21例（4.8%）であった。

副次評価項目の結果は、以下のとおりであった。有効性を検討した 21 例のうち 7 例（33.3%）において高線量の ^{131}I 投与の数ヵ月後に全身シンチグラフィが実施され、残存甲状腺床の消失の確認が行われた。完全に残存甲状腺が消失した症例は 7 例中 6 例（85.7%）であった。残りの 1 例では、極軽度の集積が残り、残存甲状腺床の消失とは評価されなかったが、残存甲状腺の縮小が認められたことから、 ^{131}I によるアブレーションの奏功が示された。甲状腺機能関連検査について、本剤 1 回目投与前、本剤 2 回目投与後及び追跡調査時の血清 Tg 値（平均値±標準偏差）は、 2033.5 ± 8686.14 、 3785.1 ± 15890.60 及び 646.9 ± 2090.72 ng/mL、血清 TSH 値（平均値±標準偏差）は、 2.0 ± 4.13 、 37.0 ± 53.69 及び 0.3 ± 0.71 $\mu\text{IU/mL}$ であった。

安全性について、有害事象は 9 例に 17 件発現し、内訳は「悪心」8 件、「鼻出血」4 件、「嘔吐」、「倦怠感」、「疼痛」、「肝機能異常」、「頭痛」各 1 件であったが、いずれも非重篤であった。また、この調査において死亡例はなかった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置づけについて、以下のように説明している。

アブレーションの意義は 2 つあり、第一に画像診断では検出できないような微視的あるいは不顕性病巣を治療すること、第二に正常甲状腺組織を完全に除去することにより、再発、転移の発見を容易にすることである。アブレーションにおいては、 ^{131}I を甲状腺組織に取り込ませるために血中 TSH 値を一定濃度以上に上昇させる必要がある。本邦では、アブレーションに際し、甲状腺ホルモンによる TSH 抑制療法のために投与されている甲状腺ホルモン剤の投与を中断することにより内因性の TSH の血中濃度を上昇させる方法（以下、「現行法」）がほとんどの症例において実施されているが、この方法の問題点として、甲状腺ホルモン剤の中断により無力症、耐寒性の低下、便秘、浮腫、脱毛、皮膚乾燥、月経過多等の種々の甲状腺機能低下症が発現すること、甲状腺ホルモン剤を中断しても十分な血中 TSH 濃度の上昇が期待できない患者もいること、心肺機能に問題がある患者では甲状腺ホルモン剤の中断が困難であることがある。また、アブレーション終了後は TSH 抑制療法が再開されるが、内因性の TSH の血中濃度が低下するのに 3～4 週間を要するため、甲状腺ホルモン剤投与中断期間を含め長期にわたり甲状腺癌細胞が内因性 TSH に曝露されることになり、甲状腺癌の増殖が促進されることが懸念される。

一方、遺伝子組換え型ヒト甲状腺刺激ホルモンである本剤を用いたアブレーション（以下、「本剤法」）では、甲状腺ホルモン剤の服用を中断することなく ^{131}I を術後残存甲状腺に取込ませることが期待される。この方法の利点は、①医学的に甲状腺ホルモン剤を中断できない症例及び甲状腺ホルモン剤の中断によっても血中 TSH 濃度の上昇が期待できない症例にもアブレーションが可能となること、②甲状腺刺激ホルモンの甲状腺癌細胞への曝露時間が現行法に比べ短いことから、癌細胞増殖促進への影響が少ないと推定されること、③甲状腺機能低下症の発現が抑制され、患者の QOL が維持されること、④現行法で発現する腎機能低下がないため ^{131}I の代謝が順調に行われ被曝が軽減されること、⑤甲状腺ホルモン剤の投与の中断期間がなくなり、治療期間全体が短縮されることが挙げられる。

実際に、海外において 1995 年から 2000 年の本剤の上市までの間に、甲状腺ホルモン剤の投与の中断が困難な重症甲状腺癌患者に本剤を使用しアブレーションを施行した一般臨床試験であるアブレーション補助の例外的使用プログラム（添付資料 5.3.5.4-1、THYR-007-00 試験、実施時期 1995 年～2000 年、参考資料）では、115 例が組み入れられた（3 例は重複し、1 例が規定以外の理由で登録された）。このうち 41 例では十分な内因性の TSH の血中濃度（25 $\mu\text{IU/mL}$ 以上）を生成することができないため、76

例では甲状腺ホルモン剤の投与の中断により致命的な症状を起こすリスクを回避するために、本剤が投与された。また、患者の QOL についても検討した (SF-36、Billewicz スケール、患者日誌) 海外でのアブレーションの補助のパイロット試験 (THYR-008-00 試験) の無作為化後 4 週目において、SF-36 では、本剤投与群と比較して現行法群では 8 項目中 5 項目で有意に低かった。Billewicz スケールでは、現行法群において認められた合計スコアの増加 (患者状態減退) は本剤投与群では認められなかった。患者日誌では、現行法群で QOL 評価期間の平均 44.8%、本剤投与群で 25.5%の患者で、日常活動が「中等度低下」又は「著しく低下」と記録された。

機構は、以下のように考える。甲状腺癌の全摘又は準全摘手術後、治療上アブレーションが適切と判断されても、下垂体前葉機能低下症等のため甲状腺ホルモン剤の投与の中断によっても血中 TSH 濃度の上昇が期待できない症例や、心肺機能が低い等の理由で数週間の甲状腺機能低下症に耐えられない (甲状腺ホルモン剤の投与を中断できない) 症例も存在し、そのような、現行法ではアブレーションが施行できなかった症例にアブレーションの機会を提供し、甲状腺癌の治療の選択肢を広げるための薬剤として本剤を臨床現場に供する意義はあるものと考ええる。さらに、臨床試験では、現行法において不可避である甲状腺機能低下状態に伴う諸症状が、本剤法では軽減されることが示唆されていることから、本剤の有用性は期待できると考える。

(2) 有効性及び用法・用量について

申請者は、本剤の有効性及び用法・用量について、以下のように説明している。

アブレーションの補助について、海外 THYR-008-00 試験において、本剤投与と現行法の有効性を比較した結果、本剤によるアブレーションが現行法と同等のアブレーション奏成功率を示すことが確認できた。また、THYR-008-00 試験の 3.4~4.4 年後のフォローアップ試験である THYR01605 試験において、THYR-008-00 試験で実施したアブレーションの効果が継続していることが確認できた。さらに、診断の補助について、海外 TSH95-0101 試験及び国内 SKG-02-01 試験において、本剤投与と現行法による全身シンチグラフィを比較した結果、本剤法による診断の性能は現行法とによる診断の性能と同程度であることが確認された。以上より、米国及び欧州並びに本邦で実施された臨床試験から、本剤投与時においても現行法と同等の診断性能を得られること及び現行法と同等のアブレーション奏成功率が得られることが確認された。なお、国内においては、診断の補助の効能・効果に関する使用成績調査において、13.5 mCi 以上の高線量の ^{131}I を用い、アブレーションも同時に施行された症例が 24 例認められ、うちアブレーションの 6~13 ヶ月後にシンチグラフィが実施された 7 例全例で、アブレーションの奏功 (6 例で残存甲状腺床の完全な消失、1 例で残存甲状腺床の縮小) が確認されている。これらの有効性の成績と本剤の安全性 (「(4) 安全性について」参照) を考慮して、申請時用法・用量が適切と考えた。

機構は、以下のように考える。本来であれば、日本人を対象としたアブレーションの補助に関する臨床試験を実施して本剤の有効性及び安全性並びに適切な用法・用量を検討すべきであったと考える。しかしながら、国内で臨床試験の実施が困難な状況であったこと (「Ⅱ. 提出された資料の概略及び審査の概略、1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」の項参照)、米国甲状腺学会のガイドラインにおいて rhTSH を用いたアブレーションも現行法とともに推奨されていること (THYROID 19: 1167-1214, 2009)、海外において、アブレーションの補助に関する臨床試験 (THYR-008-00 試験、THYR01605 試験) で、現行法と本剤法による有効性はほぼ同様であることが既に示されていること、診断の補助とアブレーションの補助では、いずれも甲状腺全摘又は準全摘術を施行された患者が対象となり、本剤は同じ作用機序により有効性を示すと考えられること、海外において、診断の補助とア

ブレーションの補助の承認用法・用量は同一であり、本邦での既承認の診断の補助に関する用法・用量も海外の承認用法・用量と同一であること等から、本邦においても、本剤は診断の補助と同じ用法・用量で、アブレーションの補助に対して一定の有効性を示すことが期待できるものと判断した。なお、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議においても、上記と同様の根拠から日本人における本剤のアブレーションの補助での有効性が期待されるとされている。

また、用法・用量については、有効性に関する上記の議論及び安全性（「(4) 安全性について」参照）を踏まえ、本剤のアブレーションの補助の効能・効果に対する用法・用量は、既承認効能・効果に対する用法・用量と同一の「本品 1 バイアルに日局注射用水 1.2 mL を加えて溶解し、その 1 mL（ヒトクロトロピン アルファ（遺伝子組換え）として 0.9 mg）を臀部筋肉内に 24 時間間隔で 2 回投与する。」と設定することで差し支えないと判断した。

(3) 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。

診断の補助の海外臨床試験（TSH91-0601 試験、TSH94-0301 試験、TSH92-0601 試験及び TSH95-0101 試験）では、有害事象は総投与例 419 例中 132 例（31.5%）に発現した。特に発現率が高かった有害事象（発現率 5%以上）は、悪心及び頭痛であった。死亡例は、第Ⅲ相試験（TSH92-0601 試験）で 1 例認められたが、死因は肺塞栓症と考えられ、治験担当医師（治験責任医師）により本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、第Ⅲ相試験（TSH92-0601 試験、TSH95-0101 試験）で 6 例に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。アブレーションの補助の海外臨床試験（THYR-008-00 試験）では、有害事象は本剤投与群 33 例では、26 例に 129 件（78.8%）の有害事象が発現し、発現率が 10%超であった有害事象は「疲労」、「不眠症」、「鼻炎」、「不安」、「咽頭炎」、「悪心」、「錯感覚」及び「骨痛」であった。一方、当該試験の現行法群 30 例では、22 例に 89 件（73.3%）の有害事象が発現し、発現率が 10%超であった有害事象は「疲労」、「悪心」、「不眠症」、「骨痛」、「臨床検査値異常」であった。THYR01605 試験においては、有害事象は前本剤投与群 28 例では 6 例に 12 件（21.4%）、前現行法群に 2 例に 4 件（8.7%）の有害事象が発現し、当該試験で 2 例以上発現した有害事象は悪心及び浮動性めまい（いずれも前本剤投与群と前現行法群で各 1 例）であった。THYR-008-00 試験及び THYR01605 試験において、死亡例は認められず、重篤な有害事象は THYR-008-00 試験で 3 例に 5 件認められ、本剤投与群においては 1 例に 1 件に「肺炎」が発現したが、本剤との因果関係は否定された。以上を踏まえ、診断の補助での投与時と同様に、アブレーションの補助での投与時においても、臨床上特に懸念される問題はないと考えられる。また、定期的安全性最新報告（PSUR、1998 年 12 月 1 日～2010 年 11 月 30 日）では、本邦を含む、本剤が診断の補助又は/及びアブレーションの補助について承認されている全ての国及び地域において、本剤の製造販売後に有害事象が 979 例に 1,812 件報告され、主な有害事象は、「悪心」196 例、「頭痛」131 例、「嘔吐」91 例、「浮動性めまい」58 例、「注射部位疼痛」27 例、「疲労」54 例、「無力症」37 例、「動悸」30 例、「発疹」23 例、「そう痒症」21 例、「疼痛」20 例、「呼吸困難」21 例、「蕁麻疹」21 例、「発熱」19 例、「関節痛」13 例であった。また、転帰が死亡であった症例は計 12 例報告され、そのうち因果関係が否定できなかった有害事象は、「呼吸困難」、「浮腫」、「嘔吐」、「原発性心臓腫瘍」、「不全対麻痺」、「脊椎の病的骨折」、「甲状腺中毒症」、「心房細動」、「肩部不安感」、「悪心」、「混乱」、「不安感」及び「疼痛（全身）」であった。なお、本邦で実施された診断の補助の第Ⅲ相試験（SKG-02-01 試験）において発現した有害事象はすべて「軽度」または「中等度」の非重篤な事象であり、ほとんどの症例で無処置または対処療法

の実施により回復していることから、本剤投与により特段懸念される安全性上の問題は認められなかったと考える。

機構は、以下のように考える。本来であれば、本剤の安全性は適切にデザインされた臨床試験の成績から評価する必要がある。しかしながら、アブレーションは原則として甲状腺組織がほぼ残存しないと想定される症例に実施されるものであり、アブレーションの補助を目的として診断の補助と同じ用法・用量で本剤を投与した場合のリスクは、再発・転移症例も投与対象に含まれる診断の補助でのリスクの範囲内であることも想定される。海外臨床試験では本剤を同一の用法・用量で用いたアブレーションの補助と診断の補助において同様の有効性及び安全性が示されているといった医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での議論も踏まえて本剤の安全性を検討し、国内外の臨床試験成績や本剤の使用実態を見る限り、診断の補助で本剤による臨床的特段の問題が生じていないことや、本剤により得られるベネフィット（「(1) 本剤の臨床的位置付けについて」参照）を考慮し、アブレーションの補助における本剤の安全性は臨床的に許容されるものと考ええる。

以上を踏まえ、アブレーションの補助に本剤を使用する場合も、現行の診断の補助に関する添付文書上の注意喚起等を遵守すれば、国内で新たな安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

(4) 効能・効果について

機構は、申請時効能・効果における「分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘を施行された遠隔転移を認めない患者」との記載により本剤を用いたアブレーションを施行する適切な患者が選択されるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外 THYR-008-00 試験において、TNM 分類で T4（原発腫瘍について、大きさを問わず甲状腺の被膜をこえて進展する腫瘍）に分類された症例の数は、本剤投与群 2/33 例、現行法群 3/30 例であり、所属リンパ節転移（頸部及び上縦隔リンパ節転移）が認められた症例（N1～NX）の数は、本剤投与群 13/33 例、現行法群 14/30 例であった。また、遠隔転移のある患者は登録されなかった。本試験において、アブレーション実施の 8±1 カ月後における ¹³¹I シンチグラフィにより、上記局所転移を有する患者を含む 63 例すべての患者で ¹³¹I の術後甲状腺床への取込みなし又は取込みが 0.1%未満であることが確認され、奏効率は 100%と評価された。したがって、局所浸潤や頸部リンパ節転移等の局所転移では本剤は使用可能であり、効能・効果において「分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者」と設定することで、局所浸潤や頸部リンパ節転移等の局所転移を本剤の投与対象に含む、適切な患者が選択されたと考える。なお、「甲状腺腫瘍診療ガイドライン」（日本内分泌外科学会、日本甲状腺外科学会、2010 年版）において、「明らかな被膜外浸潤、脈管侵襲、リンパ節転移が累々とみられる症例、全摘後サイログロブリン高値の症例には積極的にアブレーションを考慮したいところである」と記載されている。

機構は、以下のように考える。アブレーションの目的は、術後に取り残した画像診断では検出できないような微視的あるいは不顕性病巣を治療することであり、通常手術で切除される局所浸潤やリンパ節転移を有する症例もアブレーションの対象になりうると考えることから、申請時効能・効果の記載内容で適切な患者が選択されるものと考ええる。また、海外臨床試験においても、局所浸潤やリンパ節転移が認められる被験者を一部に含む集団において本剤の有効性は示されていることから、本剤の効能・効果を「分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーションの補助」とすることが適切と判断した。

(5) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査の実施計画について次のとおり説明している。本剤の既承認効能・効果である診断の補助に関して、国内での第Ⅲ相臨床試験における症例数は10例と極めて限られていたことから、全例調査を実施中である。今回、アブレーションの補助の効能・効果を取得するにあたり、本剤をアブレーションの補助に対して使用した症例についても全例調査の対象に追加する。全例調査における評価項目は、診断の補助に関する全例調査と同様に、シンチグラフィの画像解像度の評価、Tg試験の評価、甲状腺ホルモン中断法の実施、甲状腺機能低下症状の評価等とした上で、可能な限り、アブレーション奏効率及び長期フォローアップの結果をそれぞれアブレーション実施半年から1年後のシンチグラフィの描出結果及びアブレーション実施2年半から3年後のシンチグラフィの描出結果にて評価する。当該調査においてアブレーションの補助で本剤を使用した症例が150例程度収集できた時点、もしくは150症例に達していなくても3年経過した時点で中間集計を行い、必要な措置を講じるとともに、可能な限り迅速に有効性及び安全性に関する情報を医療機関へ提供する予定である。

機構は、アブレーションの補助についても全例調査を実施すること及び申請者が提出した調査計画(案)の骨子について概ね妥当と考えるが、詳細については、専門協議の結果を踏まえて最終的に判断することとしたい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

機構は、提出された資料から、本剤の分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の¹³¹Iによるアブレーションの補助に関する有効性は期待でき、本剤によるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤を投与することにより、甲状腺ホルモン剤を中断しても血中TSH濃度の上昇が期待できない症例や、甲状腺ホルモン剤の中断ができない症例でも術後残存甲状腺のアブレーションを実施することが可能となること等から、本剤を臨床現場に提供する意義はあるものとする。また、アブレーションの補助に本剤が使用された症例も全例調査の対象に加え、アブレーション奏効率及び長期フォローアップの結果、アブレーションの補助に対して本剤が使用された際の安全性等について、適切に情報収集する製造販売後の調査とする必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 4 月 9 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	タイロゲン筋注用 0.9 mg
〔一 般 名〕	ヒトチロトロピン アルファ（遺伝子組換え）
〔申 請 者 名〕	佐藤製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 9 月 16 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

1. 臨床的位置付けについて

本剤を用いたアブレーション（以下、「本剤法」）では、甲状腺ホルモン剤の投与を中断することなく術後残存甲状腺に ^{131}I を取り込ませることができるため、現行のアブレーション（以下、「現行法」）が適用できない症例に対してもアブレーションの機会を提供し、甲状腺癌の治療の選択肢を広げるための薬剤として本剤を臨床現場に供する意義はあるとした機構の判断、並びに現行法において不可避である甲状腺機能低下状態に伴う諸症状が本剤法では軽減されることが臨床試験の結果から示唆されていることから、本剤の有用性は期待できるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

2. 有効性及び用法・用量について

本来であれば、日本人患者を対象としたアブレーションの補助に関する臨床試験を実施して本剤の有効性及び安全性並びに適切な用法・用量を検討すべきであるが、米国甲状腺学会のガイドラインで本剤法が現行法とともに推奨されていること、海外 THYR-008-00 試験及び THYR01605 試験で現行法と本剤法による有効性はほぼ同様であることが既に示されていること、診断の補助とアブレーションの補助では対象患者が同一であり、本剤が同じ作用機序により有効性を示すと考えられること、診断の補助とアブレーションの補助の海外での承認用法・用量は同一であり、本邦で既承認の診断の補助に関する用法・用量も海外と同一であること等から、「第8回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（平成23年6月29日）における判断と同様に、本剤が診断の補助と同じ用法・用量で本邦においてもアブレーションの補助に対して一定の有効性を示すことが期待できるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

また、本剤のアブレーションの補助の用法・用量を、「本品 1 バイアルに日局注射用水 1.2 mL を加えて溶解し、その 1 mL（ヒトチロトロピン アルファ（遺伝子組換え）として 0.9 mg）を臀部筋肉内に 24 時間間隔で 2 回投与する。」とすることは妥当であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

3. 安全性について

アブレーションの対象は甲状腺組織をできる限り取り除いた患者であり、当該組織が残存しているとしても僅かであることが想定されるため、本剤をアブレーションの補助の目的で診断の補助と同じ用法・用量を投与した場合のリスクは、再発・転移症例も投与対象に含まれる診断の補助でのリスクの範囲内であることが想定されること、国内外の臨床試験成績や本剤の使用実態を見る限り診断の補助で本剤による臨床上特段の問題が生じていないこと、及び本剤により得られるベネフィット（「(1) 本剤の臨床的位置付けについて」の項参照）を考慮し、アブレーションの補助に本剤を使用する場合の安全性は臨床的に許容されたとした機構の判断、並びに現行の診断の補助に関する添付文書上の注意喚起等を遵守すれば、国内で新たな安全性上の問題が生じる可能性は低いとした機構の判断は、専門委員より支持された。

4. 効能・効果について

本剤の効能・効果を「分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーションの補助。」とすることが適切であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

5. 製造販売後調査について

申請者より提示された使用成績調査計画（案）について、専門委員より、本剤は甲状腺癌の増殖を潜在的に促進する可能性があることから、臨床現場において本剤投与後にはアブレーションが必ず実施されることが適正使用上重要であるとの意見、アブレーションの補助を目的として本剤が投与された症例が150例収集できた時点又は調査開始後3年のいずれか早い段階で中間解析を実施するとの申請者の計画に加えて、アブレーションの補助で使用された症例数及びアブレーションの奏功が確認された症例数等、アブレーションの実施状況を1年毎に確認すべきとの意見が出された。また、既承認効能・効果である診断の補助の使用成績調査において現在調査項目としている本剤の使用理由及び抗TSH抗体の産生の有無について、アブレーションの補助に関する使用成績調査においても引き続き情報収集を行うべきとの意見が出された。

機構は、以上を踏まえ、提示された使用成績調査の計画に加え、臨床現場における本剤の適正使用の観点から、本剤投与後の放射性ヨウ素投与の有無（「無」の場合はその理由とその後の対応も含む）、本剤投与から放射性ヨウ素投与までの期間、放射性ヨウ素の投与量、本剤及び放射性ヨウ素が外来・入院のいずれで投与されたか等のアブレーションの実施状況に関する情報を収集すると共に、定期的にアブレーションの実施状況を報告するよう求めたところ、申請者は使用成績調査計画（案）を機構の指摘に沿って修正する旨回答し、機構は、申請者の回答を了承した。

Ⅲ. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
3 10	32 8	準全摘手術	準全摘術

11	20	26 例に <u>129</u> 件 (78.8%) の	26 例に <u>130</u> 件 (78.8%) の
11	22	22 例に <u>89</u> 件 (73.3%) の	22 例に <u>91</u> 件 (73.3%) の

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の既承認時承認条件を継続して付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認しても差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は（平成 20 年 10 月 16 日から 10 年間）終了までの残余期間とすることが妥当であると判断する。

〔効能・効果〕 分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された患者における、放射性ヨウ素シンチグラフィと血清サイログロブリン（Tg）試験の併用又は Tg 試験単独による診断の補助。

分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーションの補助。

（下線部追加）

〔用法・用量〕 本品 1 バイアルに日局注射用水 1.2 mL を加えて溶解し、その 1 mL（ヒトチロトロピン アルファ（遺伝子組換え）として 0.9 mg）を臀部筋肉内に 24 時間間隔で 2 回投与する。

〔承認条件〕 本剤は希少疾病用医薬品であり、国内臨床試験における症例数が極めて少ないことから、製造販売後、一定症例数に係るデータが集積される間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。